

НИЗКОМОЛЕКУЛЯРНЫЕ ЛИГАНДЫ РЕЦЕПТОРОВ ЛЮТЕИНИЗИРУЮЩЕГО И Фолликулостимулирующего ГОРМОНОВ, КАК НОВОЕ ПОКОЛЕНИЕ РЕГУЛЯТОРОВ РЕПРОДУКТИВНЫХ ФУНКЦИЙ

© 2019 г. А. О. Шпаков^{1, *}, Д. В. Дарьин², А. А. Бахтюков¹, К. В. Деркач¹

¹Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова РАН, Санкт-Петербург, 194223 Россия

²Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, 199034 Россия

*E-mail: alex_shpakov@list.ru

Поступила в редакцию 25.04.2019 г.

После доработки 17.05.2019 г.

Принята к публикации 17.05.2019 г.

Разработка новых регуляторов рецепторов лютеинизирующего (ЛГ) и фолликулостимулирующего (ФСГ) гормонов представляет собой одно из интенсивно развиваемых направлений молекулярной эндокринологии и репродуктологии, что обусловлено значительными проблемами при использовании препаратов гонадотропинов, причем как природных, так и рекомбинантных их форм. Наибольшие перспективы связывают с низкомолекулярными лигандами рецепторов ЛГ и ФСГ, которые по своей активности могут быть аллостерическими агонистами или антагонистами, положительными или негативными аллостерическими модуляторами или совмещать их функции. Основными преимуществами низкомолекулярных лигандов являются: 1) избирательность действия в отношении определенного внутриклеточного сигнального каскада, что особенно важно в условиях одновременной активации гонадотропинами сразу нескольких каскадов; 2) отсутствие конкуренции между гонадотропином и низкомолекулярными агонистами за связывание с рецептором, что обусловлено различиями в локализации ортостерического и аллостерического сайтов, с которыми они связываются; 3) возможность усиления эффекта гонадотропина при его совместном применении с низкомолекулярными аллостерическими агонистами или модуляторами, что обусловлено присущей им шапероноподобной активностью; 4) эффективность как при парентеральном, так и при пероральном введении. В настоящем обзоре суммированы и проанализированы данные литературы о дизайне и механизмах действия низкомолекулярных аллостерических лигандов рецепторов ЛГ и ФСГ, а также представлены недавние достижения авторов в области создания и изучения тиенопиримидиновых производных с активностью селективных агонистов рецептора ЛГ, влияющих на ЛГ-зависимые процессы в условиях *in vitro* и *in vivo*.

Ключевые слова: низкомолекулярный лиганд, аллостерический регулятор, рецептор лютеинизирующего гормона, лютеинизирующий гормон, фолликулостимулирующий гормон, тиенопиримидин, стероидогенез

DOI: 10.1134/S0041377119080054

Гонадотропины — лютеинизирующий (ЛГ) и фолликулостимулирующий (ФСГ) гормоны и хорионический гонадотропин человека (ХГЧ) — являются важнейшими регуляторами функций репродуктивной системы у мужчин и женщин (Plant, 2015; Fournier, 2016; Шпаков, 2018). Основными направлениями их применения в клинике являются восстановление стероидогенеза, фолликулогенеза и сперматогенеза у пациентов с гипогонадотропным гипо-

гонадизмом и с дефицитом половых стероидных гормонов, а также использование в качестве индукторов контролируемой овуляции во вспомогательных репродуктивных технологиях (De Leo et al., 2012; Ezcurra, Humaidan, 2014; Ulloa-Aguirre, Lira-Albarrán, 2016; Fournier, 2016; Шпаков, 2018).

Препараты гонадотропинов обычно выделяют из природных источников или получают генно-инженерным путем. Из мочи женщин, находящихся в постменопаузе, выделяют ФСГ, в то время как из мочи беременных женщин выделяют плацентарный ХГЧ. Наряду с этим в специальных клетках осуществляют синтез рекомбинантных форм всех трех гонадотропинов (De Leo et al., 2012; Levi Setti et al., 2015; Fournier, 2016). Однако как у природных, так и

Принятые сокращения: АЦ — аденилатциклаза; ЛГ — лютеинизирующий гормон; МАПК — митогенаактивируемая протеинкиназа; НАМ — негативный аллостерический модулятор; ПАМ — положительный аллостерический модулятор; ТТГ — тиреотропный гормон; ФЛСβ — фосфоинозитид-специфичная фосфолипаза Сβ; ФСГ — фолликулостимулирующий гормон; ХГЧ — хорионический гонадотропин человека.